

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

571

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Lucien DUTTER

Né le 11 Mars 1911, à Eaubonne (Seine-et-Oise)

AGRANULOCYTOSE ET STREPTOCOQUE

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE
D'UNE ÉTIOLOGIE MICROBIENNE DE L'AGRANULOCYTOSE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Lucien DUTTER

Né le 11 Mars 1911, à Eaubonne (Seine-et-Oise)

AGRANULOCYTOSE ET STREPTOCOQUE

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE
D'UNE ÉTIOLOGIE MICROBIENNE DE L'AGRANULOCYTOSE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomic pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie
 MÈNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY -		VELTER	
RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

EN MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET MA TANTE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

En hommage de respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. LETULLE

Chef de Laboratoire à la Faculté

Qui a bien voulu conseiller et diriger nos travaux. En hommage de vive et respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE

Professeur de Clinique-Chirurgicale

Chirurgien de l'Hôpital des Enfants-Malades

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARNIER

Médecin honoraire des hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR MARTIN

Chirurgien de l'Hôpital des Enfants-Assistés

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

Chirurgien de l'hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR HALLÉ

Médecin honoraire des Hôpitaux

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BASSET

Chirurgien de l'Hôpital Beaujon

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AMELINE

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ METZGER

Accoucheur de l'Hôpital Bichat

MONSIEUR LE DOCTEUR LE MÉE

O. R. L. de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MES ANCIENS CONFÉRENCIERS
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS ALBEAUX-FERNET,
GOUYEN, LANCE,
MÉZARD, MOUCHET, PLESSIER, SCHWOB

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE PARIS

Avec mes sentiments de respectueuse gratitude et l'hommage de ma profonde reconnaissance.

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE D'UNE ÉTIOLOGIE MICROBIENNE DE L'AGRANULOCYTOSE

En 1907, TÜRK attirait le premier l'attention sur un syndrome d'hypofonctionnement du tissu lymphoïde. C'est Werner SCHÜLTZ, quinze années plus tard, qui devait l'individualiser et l'ériger en entité morbide sous le vocable d'agranulocytose. Depuis, de nombreux travaux ont constamment maintenu l'intérêt du syndrome qui reste toujours d'actualité.

L'étude clinique de la maladie, l'interprétation des aspects divers que peut revêtir la formule sanguine au cours de son évolution, la lecture des coupes histologiques, les recherches pathogéniques posent de multiples problèmes, pour lesquels on manque encore de solution. Sans doute est-on parvenu à une classification clinique de l'agranulocytose. La symptomatologie de l'affection ne cesse de s'enrichir d'acquisitions nouvelles, basées sur des observations précises. Et dans ce chapitre des formes cliniques, il faut comprendre la grande variété des manifestations hématologiques, groupant un ensemble de cas, dont les uns se rapprochent de l'agranulocytose

pure de Schultz, et dont les autres s'en éloignent à des degrés divers selon que l'atteinte globulaire, tout en dominant sur les éléments granuleux, laisse intacts ou non les autres éléments du sang.

Le problème de la pathogénie semble avoir suscité le plus d'intérêt et de recherches. C'est aussi celui qui paraît le moins résolu. En dehors des agranulocytoses dont l'étude et l'expérimentation ont pu démontrer l'origine toxique, il reste à déterminer la part, sans doute très importante, des infections à germes divers dans la genèse de l'affection. Or, de tous les agents microbiens incriminés, le streptocoque est sans conteste le plus fréquemment rencontré.

CHAPITRE PREMIER

LES BASES DU PROBLÈME

Le rôle attribué au Streptocoque dans l'agranulocytose

Que le streptocoque joue un rôle au cours de l'agranulocytose, cela semble bien confirmé par toute une série de faits cliniques.

Qu'il s'agisse aussi bien de syndromes voisins de l'agranulocytose que des grandes manifestations septicémiques qui accompagnent le plus souvent celle-ci, de nombreux auteurs ont noté la présence effective du streptocoque. Chez plusieurs malades de ZIKOWSKI, dont l'un présentait d'ailleurs une otite, un autre une endocardite, plusieurs hémocultures ont été positives. Tels sont encore des cas de HUEBER, de ELKELES, de A. GAUTIER et FAUVERT, de FRIEDMANN, de ROBERTS et KRACKE.

Une observation de CHALIER, NAUSSAC et MARTIN, nous semble plus particulièrement démonstrative. Chez un sujet de 16 ans, présentant une angine ulcéro-nécrotique ayant débuté huit jours auparavant

comme une angine banale on note l'existence d'un syndrome infectieux, brusquement apparu et de jour en jour plus intense. Un premier examen hématologique pratiqué dès le début de la maladie, donne les chiffres suivants :

Leucocytes	1.500
Polynucléaires neutrophiles	30 %
Lymphocytes	44 %
Moyens mononucléaires.....	20 %
Grands mononucléaires	6 %

montrant bien l'existence d'une leucopénie considérable avec neutropénie. Une hémoculture sur bouillon, faite simultanément, est positive en 24 heures au streptocoque.

L'évolution est d'une extrême rapidité. Le malade meurt en quatre jours, la thérapeutique la plus énergique n'ayant pu enrayer les progrès de la septicémie. Entre temps, les auteurs ont pratiqué plusieurs numérations globulaires avec formule leucocytaire. Elles affirment la réalité du syndrome-agranulocytose (le chiffre des leucocytes est tombé jusqu'à 260, avec un pourcentage de 8 polynucléaires neutrophiles et de 92 éléments mononucléés) tandis que deux nouvelles hémocultures, toutes deux positives au streptocoque témoignent de l'intensité du syndrome-septicémie.

Dans d'autres cas, où le diagnostic d'agranulocytose repose sur des preuves hématologiques non moins bonnes, on a décelé la présence du streptocoque, dans des lieux d'habitat différents.

BACALOGLU, G. et Stella LITARCZEK ont donné l'observation d'une malade chez laquelle ils ont souligné la présence de véritables cultures de streptocoques dans la muqueuse du pharynx, et sur la face postérieure de l'épiglotte. Il faut rapprocher de ce cas, les syndromes agranulocytaires consécutifs à des angines graves, dans l'étiologie desquelles le streptocoque entre pour une grande part. HARTFALL a rapporté le cas d'un malade atteint d'angine de Vincent et chez lequel se développa, dans les derniers jours de la maladie une grave granulopénie. SABBRAZES, SARIC et ELLIE ont porté le diagnostic « d'anémie grave, d'agranulocytose et de thrombopénie, par myélotoxicose aplastique », chez une femme présentant une angine maligne à bacilles longs de LOEFFLER, associés à des diplocoques du type diplostreptocoque, retrouvés d'ailleurs dans la moelle sternale.

L'énumération objective de ces quelques faits cliniques ne saurait nous dispenser d'aborder la discussion qui devait s'élever à juste titre autour d'eux. Si la présence du streptocoque dans de tels cas s'est trouvée démontrée et admise par la plupart, il n'en est pas moins vrai que rien a priori n'autorisait à établir un rapport entre cette présence et sa signification causale.

Peut-être certains ont-ils conclu trop hâtivement à partir de ces faits évidemment troublants, à l'identité dans tous les cas du streptocoque décelé avec l'agent causal ? Sans doute aussi ne peut-on admettre

qu'il se soit agi. à l'opposé d'infection streptococcique secondaire, survenant sur un terrain débilité, offrant de multiples portes d'entrée. La réalité semble de beaucoup plus complexe.

Cependant on tend actuellement à admettre l'existence de deux catégories différentes de manifestations septicémiques au cours des agranulocytoses. Ce sont le plus souvent d'ailleurs des streptococcémies. Les unes précèdent le syndrome hématologique et sous leur influence celui-ci pourrait apparaître. Les autres sont terminales, comme en témoigne, toute une série de phénomènes cliniques, dont l'endocardite aiguë est le plus fréquent. Un argument important en faveur de cette différenciation réside dans le fait qu'il existe des exemples d'agranulocytose où les phénomènes de septicémie ont été les premiers en date et au premier plan du tableau, alors que les lésions nécrotiques de l'arrière-gorge, habituelles au début de l'agranulocytose, ne sont apparues que plus tardivement. Dans d'autres cas, elles ont même fait défaut. Dès lors, comment leur attribuer de façon absolue le rôle de portes d'entrée, à la faveur desquelles se ferait une infection streptococcique secondaire ? Que celle-ci se produise au niveau des ulcérations viscérales, qui ont été signalées par ailleurs, ne semble pas démontré ni plus probable. Ces lésions gangréneuses occultes n'existent isolément que de façon rarissime. Dans l'immense majorité des cas, elles accompagnent ou suivent les altérations bucco-pharyngées, et quand elles évoluent simultanément,

n'est-il pas plus rationnel de penser que l'infection se ferait alors au niveau de l'arrière-gorge dont le streptocoque est l'hôte si fréquent ?

De cette controverse, qui a bénéficié de nombreux travaux dont les plus importants sont dûs à SABRAZÈS et SARIC, CHALIER et NAUSSAC, il ressort qu'il convient d'être éclectique. La notion exclusive d'infection dans la pathogénie est loin de suffire, car les septicémies intercurrentes ou terminales ne peuvent être considérées, *ipso facto* comme la cause, mais aussi bien comme des infections secondaires envahissant un organisme qui a perdu ses moyens de défense leucocytaire. Que cette déficience soit la résultante d'un ensemble de facteurs qui entrent dans la constitution anatomo-clinique de l'agranulocytose cela semble probable. L'un de ces facteurs est-il capable d'agir isolément ? Et tout d'abord quels sont ces facteurs ?

Les Facteurs qui entrent dans la constitution anatomo-clinique de l'agranulocytose

Il doit rester bien entendu que sous le nom de facteurs, nous ne faisons que désigner les éléments constitutifs du syndrome, tels qu'ils ont été reconnus par la clinique ou l'expérimentation, sans préjuger aucunement de leur rôle pathogénique. Cela ressort tout naturellement de ce qui précède. Qu'il y ait, des agranulocytoses où le syndrome hématologique est le

dernier en date, que celui-ci au contraire, apparaisse avant toute manifestation infectieuse, ne permet pas, nous l'avons vu, de conclure. Sous la dénomination de facteurs de l'agranulocytose, nous ne décrivons donc que l'ensemble des circonstances anatomo-cliniques qui ont précédé ou accompagné le syndrome.

Nous rappellerons rapidement que ces circonstances coïncident tantôt avec des phénomènes d'intoxication le plus souvent chimique, tantôt avec des manifestations infectieuses. Nous envisagerons donc successivement les facteurs toxiques et surtout les facteurs infectieux. Nous verrons enfin quelle part doit être faite au facteur terrain.

I. — LES FACTEURS TOXIQUES

Parmi les agranulocytoses secondaires, les plus fréquentes sont à coup sûr les agranulocytoses toxiques. La documentation qui s'y rapporte est considérable et s'enrichit constamment.

Le facteur toxique le plus anciennement connu est le benzol. On savait depuis longtemps par l'observation de cas d'intoxications professionnelles, que le benzol était toxique pour les éléments du sang et en particulier pour les polynucléaires. Dès l'introduction des arsénobenzènes en thérapeutique on signala leur nocivité pour les organes hématopoïétiques, et l'on décrivit des anémies post-arsénobenzoliques et des troubles de l'équilibre leucocytaire que l'on rattacha tout d'abord au choc anaphylactique. Puis,

quand l'agranulocytose fut connue, on retrouva, dans des observations publiées pour une cause toute différente, des faits de granulopénie avec lésions ulcéro-nécrotiques de la muqueuse bucco-pharyngée. Ultérieurement des observations de véritable agranulocytose ont été apportées. Enfin des faits d'intoxication expérimentale sont venus confirmer les enseignements de la clinique. En 1931, KRACKE a pu reproduire chez l'animal le syndrome sanguin et le syndrome septicémique de l'agranulocytose, en pratiquant des injections sous-cutanées d'acide orthoxybenzoïque, ou des injections intra-veineuses d'hydroquinone, tous corps à noyau benzolique.

Actuellement on sait également la part importante qui revient au pyramidon. HOLTEN, NELSON et TRANSBOL ont enregistré de 1920 à 1925 5 cas mortels d'agranulocytose par amidopyrine et 26 cas, de 1926 à 1931 également suivis de mort. A la même époque, MADISON et SQUIER notaient la chute des leucocytes de 10.000 à 1.200 chez une femme qui absorbait depuis quinze jours un médicament à base de pyramidon. Recherchant systématiquement cette étiologie toxique dans tous les cas qu'il leur fut donné d'observer, ils devaient trouver 14 cas où l'on pouvait relever, dans les jours qui précédèrent la maladie, la prise soit d'un composé de pyramidon et de barbiturique, soit de pyramidon seul (6 cas sur 14).

CLYDE L. RANDALL a publié le cas d'une femme de 25 ans, qui, à la suite de l'absorption simultanée de luminal et de pyramidon eut un syndrome agranulo-

cytaire — avec leucopénie à 2.000 dont 30 % de granulocytes neutrophiles.

L'association du pyramidon et des barbiturates semblait donc constituer un facteur toxique polyvalent. A la suite des travaux du Comité des pharmaciens et chimistes de l'Association médicale américaine, REZNIKOFF a publié un rapport dans lequel il conclut que l'amidopyrine est à prendre en considération beaucoup plus que les barbituriques.

D'ailleurs les observations d'agranulocytose au cours du traitement de l'épilepsie sont d'une extrême rareté par rapport à la fréquence et à la durée des thérapeutiques appliquées qui s'adressent presque toutes aux barbituriques. L'expérimentation devait encore confirmer les données cliniques à ce sujet. Sur 11 lapins, auxquels MADISON et SQUIER ont fait prendre, *per os*, de l'acide allylisopropyl-barbiturique associé au pyramidon, à des doses allant de 0 cgr. 16 à 1 gr. 55 par jour, un seul devait présenter vers le 25^e jour une chute des granulocytes. Tandis que HOFFMAN, BUTT et HICKEY ont obtenu sur un lot de ces animaux, une leucopénie importante, avec 8 % de polynucléaires, par ingestion d'amidopyrine seulement, ces auteurs mettant ce résultat sur le compte du noyau benzénique qui fait partie de la composition chimique de l'amidopyrine.

Ce noyau benzénique entre également dans la constitution du dinitrophénol qui semble bien responsable d'un certain nombre d'agranulocytoses. DAVIDSON et SHAPIRO rapportent un cas de leucopé-

nie à 1.100 éléments avec 5 % de polynucléaires chez une femme présentant un syndrome infectieux, avec fièvre élevée, ictère et ulcération du pilier droit de l'amygdale, après absorption pendant 20 jours de 0 cgr. 30 par jour de dinitrophénol. BOHER cite un cas semblable pour une dose plus modérée (0 cgr. 20) poursuivie quotidiennement pendant quatre mois.

A côté des syndromes agranulocytaires imputables à la nocivité du noyau benzénique, l'introduction en thérapeutique de la chrysothérapie a permis de grouper une nouvelle classe d'agranulocytoses toxiques. AMEUILLE cite 3 décès sur 7 cas publiés. BRAILLON a décrit cette complication du traitement aurique, comme la plus grave de toutes. Si certaines formes restent frustes et limitées à quelques désordres sanguins, d'autres réalisent le tableau de l'aleucie hémorragique et sur les 26 malades dont les observations ont servi de base, 13 ont présenté une évolution fatale, dans laquelle le processus tuberculeux n'entrait pas sûrement en jeu. Il semble d'après l'auteur, que les sels d'or soient, après l'amidopyrine, le facteur toxique le plus important dans l'étiologie des agranulocytoses toxiques.

Enfin, nous ne ferons que citer le bismuth, après injection duquel on a relevé un certain nombre de cas d'agranulocytoses.

2. — LES FACTEURS MICROBIENS

Au cours d'états cliniques et hématologiques en tous points semblables à l'agranulocytose pure décrite par SCHULTZ on a pu mettre en évidence des microbes. Sans que le fait soit constant il est des plus fréquents. STEWART, TOCANTINS et JONES ont publié en 1933 un intéressant mémoire sur la bactériologie de l'agranulocytose et notent la fréquence avec laquelle, plus souvent que dans les autres maladies, on rencontre des microbes, dans les humeurs et les tissus des granulopéniques.

Le plus souvent, c'est par l'ensemencement du sang et l'examen des exsudats qu'ils ont été décelés. Mais dans d'autres cas, la même valeur ne peut être attachée à leur présence. CHALIER, MARTIN et NAUSSAC ont bien insisté sur ce point, écartant à juste titre les cas dans lesquels l'élément microbien a été isolé *post mortem*, ou n'a pu être isolé par le laboratoire.

De tous les germes microbiens, le plus fréquemment rencontré est le streptocoque. STEWART, TOCANTINS et JONES en ont montré la fréquence dans 80 cas. Rappelons l'observation de ZIKOWSKI qui a obtenu plusieurs hémocultures positives au streptocoque chez le même malade, et les résultats identiques de HUEBER, ELKELES, FRIEDMANN, de GAUTIER et FAUVERT, de ROBERTS et KRACKE.

Quant au genre de streptocoque, il s'agit la plupart du temps de streptocoque viridans ou hémoly-

tique. Parmi bien d'autres, citons GÉRARD LEFEBVRE qui a rapporté l'observation clinique d'un enfant de 5 ans ayant présenté un syndrome infectieux intense avec fièvre élevée, purpura, épistaxis et mœlena. L'examen hématologique a montré une anémie importante avec forte leucopénie et abaissement considérable du nombre des polynucléaires. L'hémoculture a révélé la présence d'une grande quantité de streptocoques hémolytiques. Après une rémission trompeuse de 8 jours, l'évolution a d'ailleurs été fatale en 2 semaines.

Il semble que le staphylocoque soit à peu près aussi fréquent. Il s'agit presque toujours de staphylocoque hémolytique retrouvé par hémoculture chez des malades de TURK, de STURSBURG, de BRIK, de LAUTER, de HUEBER, de FRIEDMANN, de KAZNELSON, de KASTLIN. Dans une observation de GESCHELIN, le staphylocoque existait à l'état pur dans la gorge du malade. Enfin BÉNHAMOU a décelé des staphylocoques dans des lésions cutanées d'aspect bulleux chez un agranulocytaire.

D'autres germes encore ont été mis en évidence, le plus souvent d'ailleurs par hémoculture. ACHARD, BARIETY et DESBUCQUOIS, ROSE et HOUSER ont eu des cultures positives au pneumocoque : Miss LOWETT une culture pure de pyocyanique, RAILLIET et GINSBOURG de méningocoque C. Une fois seulement le coli-bacille a été trouvé par SCHULTZ et JACOBOWITZ. PALLEY et GRIFFITH TRACE ont observé une septicémie à anaérobies.

Dans d'autres cas les germes ont été isolés dans l'arrière-gorge ou le pharynx. SCHULTZ et M^{lle} LÉON, SCHULTZ et JACOBOWITZ, ont ainsi décelé le pneumocoque et FARMAKIDIS dans 7 cas le bacille de Loëffler.

Il est des cas enfin où il semble qu'il y ait association microbienne. WERNER DAVID et WEISS ont publié chacun un cas contrôlé par l'hémoculture de septicémie double à staphylocoques et streptocoques chez un agranulocytaire, Chez le malade de BENHAMOU présentant des lésions cutanées bulleuses à staphylocoques, il y avait également présence de bacilles de Pfeiffer à l'hémoculture.

Tels sont, les éléments toxiques ou infectieux qui sont observés le plus habituellement en même temps que les agranulocytoses. Il arrive d'ailleurs que ces deux ordres de facteurs coïncident chez le même malade.

3. — FACTEURS MIXTES, TOXIQUES ET INFECTIEUX

Le cas le plus intéressant nous a semblé se trouver réalisé par une malade de SABRAZES, SARIC et ELLIE. Il s'agit d'une femme de 33 ans, syphilitique depuis 17 ans, traitée dès le début, par des injections de mercure et de bismuth et depuis 2 ans par des injections d'arsenic pentavalent. Après une période d'amaigrissement, de fatigue et d'anémie datant de 6 mois, elle présente subitement au cours d'une nouvelle série d'arsenic, une diphtérie maligne d'emblée, séro-résistante, à bacilles diphtériques longs,

associés à des germes divers : bacillus perfringens, bacilles fusiformes en grand nombre, spirochètes, diplostreptocoques. L'état général est grave, la température élevée, le pouls rapide. Un examen hématologique pratiqué dès le début, s'il montre une formule leucocytaire voisine de la normale, attire vivement l'attention en raison d'une leucopénie manifeste (1), qui contraste avec la leucocytose habituelle au cours des diphtéries. L'évolution, malgré tous les efforts d'une thérapeutique attentive et bien conduite, s'est terminée fatalement le 20^e jour, le dernier examen de sang, ayant donné 3.000 leucocytes par millimètre cube, avec 66 % de lymphocytes, 12 % de monocytes et 22 % de polynucléaires neutrophyles, souvent pycnotiques.

A propos de cette intéressante observation les auteurs abordent le problème pathogénique et se demandent s'il faut rattacher cette agranulocytose à la nature des germes, au terrain, ou aux médications spécifiques, à base d'arsenic pentavalent ? Leur conclusion n'est pas une affirmation mais une hypothèse.

« Probablement, disent-ils, chez cette femme débilisée, la médication arsenicale pentavalente avait réduit l'activité de l'hématopoïèse, à en juger par la leucopénie du début. Une diphtérie associée, maligne, survient alors : elle a fait d'une méiopraxie médullaire une insuffisance totale des fonc-

(1) Les auteurs ne donnent pas le chiffre de cette première numération leucocytaire.

« tions physiologiques diverses de la moelle osseuse. »

Cette déficience des organes de défense, ayant épuisé leurs ressources, expliquerait de plus pour ces auteurs l'inefficacité du sérum anti-diphthérique, auquel fut associé le traitement des porteurs de germes.

De l'ensemble de ces faits, et particulièrement de l'étude de cette observation, il apparaît que dans bien des cas l'agranulocytose réclame pour apparaître et se développer des conditions spéciales, parmi lesquelles l'existence d'un état de réceptivité ne semble pas étranger. Pourquoi l'amidopyrine ou les arsenicaux pentavalents, administrés à des doses semblables, chez des sujets différents, semblent-ils provoquer chez les uns un syndrome agranulocytaire, alors qu'ils restent inoffensifs pour les autres ? Pourquoi y a-t-il des agranulocytoses infectieuses, primitives ou secondaires peu importe, qui sont mortelles et d'autres qui guérissent ? Dès lors on est en droit de se demander quelle est la valeur du terrain.

4. — LE FACTEUR TERRAIN

A la base du syndrome agranulocytaire existe un fait certain, l'insuffisance ou la carence granulo-leucopoïétique. Elle se retrouve dans tous les cas quels que soient les éléments étiologiques, qu'il s'agisse d'agranulocytoses infectieuses ou toxiques. On a voulu expliquer cette carence ; et l'on s'est efforcé de chercher si des maladies antérieures n'étaient pas capables de préparer le terrain.

a) *Recherche des antécédents.* — Elle est extrêmement importante. Encore n'apporte-t-elle pas dans tous les cas de données suffisantes. CHALIER et NAUSSAC dans l'observation déjà citée, d'agranulocytose avec streptococcémie, n'ont pas retrouvé d'antécédents auxquels on puisse accorder une valeur décisive. L'existence d'une scarlatine dans l'enfance, la fréquence chez leur malade d'angines banales « très légères » ne peuvent suffire à expliquer l'apparition du syndrome même à l'occasion d'une de ces angines.

Mais il est d'autre cas où l'on retrouve dans les antécédents des notions plus aptes à éclairer le problème. Dans l'ordre des agranulocytoses infectieuses, LETTERER rapporte l'exemple d'une fillette qui avait eu, quelques semaines avant que l'affection se déclare, une rougeole suivie de grippe traînante et sans solution de continuité avec l'agranulocytose qui devait être fatale. Or rougeole et grippe s'accompagnant de leucopénie ont, très vraisemblablement dans ce cas, modifié le terrain en laissant après elles une moelle osseuse, sur laquelle cette déficience fonctionnelle amorçait une déchéance leucogranulopoïétique élective.

Dans la plupart des cas, si l'on est d'accord pour admettre qu'il existe un terrain spécial, il reste bien difficile d'affirmer que tel antécédent a plus de valeur que tel autre. Ainsi en est-il quand on s'efforce d'apprécier le rôle de la syphilis. Elle serait incapable par elle-même de déterminer des états d'agranulo-

cytose. Mais ce n'est pas certain et l'on admet actuellement qu'elle pourrait du moins favoriser leur apparition, en dehors de tout traitement, en modifiant pathologiquement les tissus de la myélopoïèse. Il est à peine besoin de rappeler que l'absence d'antécédents répond à un certain nombre de cas d'agranulocytoses par ailleurs cryptogénétiques, alors que toutes les agranulocytoses primitives ne sont pas privées d'antécédents.

b) *La recherche d'une hérédité.* — Lorsque la recherche de maladies antérieures s'est avérée insuffisante pour expliquer la carence de la moelle osseuse on a pensé qu'il pouvait y avoir une moindre résistance d'ordre congénital. Sur la possibilité de ce facteur hérédité, on ne peut encore se prononcer. Quelques rares observations tendent à prouver que ce facteur ne serait pas absolument négligeable. BICKEL cite un cas d'agranulocytose dans une famille comptant déjà un anémique et un purpurique.

DOXIADIS a observé une leucopénie très marquée portant tout particulièrement sur les granulocytes, chez la sœur d'un agranulocytaire.

Sur la valeur des quelques cas rapportés on ne peut encore se prononcer. De longues et minutieuses recherches apporteront sans doute quelques précisions, en montrant s'il existe une prédisposition familiale aux accidents d'agranulocytose.

De l'étude de ces différents facteurs, il semble que le plus important en apparence soit le facteur ter-

rain. Nous avons vu en particulier quel rôle celui-ci joue dans la détermination des agranulocytoses toxiques, dont l'apparition serait liée à une réaction d'intolérance individuelle. Cette intolérance qui s'apparente sans doute aux phénomènes d'anaphylaxie, serait également responsable de certaines agranulocytoses infectieuses, comme en témoignent quelques observations cliniques. Or, si l'on examine attentivement l'un et l'autre groupe de ces manifestations agranulocytiques, on en arrive au fait suivant ; le rôle du terrain semble uniquement se limiter à un état de réceptivité de la moelle osseuse, véritable allergie médullaire.

c) *L'allergie de la moelle osseuse.* — Il est acquis que la moelle osseuse joue un rôle important dans la formation des anticorps. Au cours des agranulocytoses et en particulier des formes infectieuses de la maladie, l'insuffisance de la fonction leuco-granulopoïétique qui détermine l'apparition du syndrome est-elle imputable à une atteinte antérieure de la moelle osseuse, ayant agi plus ou moins électivement sur cette fonction ? Laissant à dessein de côté, dans ce chapitre, toute interprétation étiologique des faits, nous nous proposerons seulement de montrer quel rapport semble exister entre l'apparition de l'agranulocytose et l'existence d'un état de moindre résistance médullaire, que celui-ci soit consécutif à telle ou telle cause. C'est-à-dire l'atteinte des fonctions de la moelle osseuse par tel ou tel facteur, est-

elle l'élément primordial dans les circonstances d'apparition du syndrome ?

Deux ordres de faits, donnent à penser que, s'il s'agit là d'une hypothèse, elle repose en tous cas sur des arguments importants. L'expérience de KLEE-
BERG d'une part, des faits cliniques d'autre part, nous seront d'un apport démonstratif précieux.

Le mérite de l'expérience de KLEE-
BERG est de montrer le rôle défensif des éléments granuleux du sang, vis-à-vis des infections diverses. Remarquons tout d'abord que le choix du streptocoque par l'auteur ne saurait en rien nous servir dans l'interprétation du rôle pathogénique de ce microbe dans l'agranulocytose. Il s'agissait d'abord d'obtenir une leucopénie expérimentale. KLEE-
BERG s'est adressé pour cela au thorium X dont on connaît les propriétés leucolytiques. Après avoir pratiqué sur des lapins, des injections suffisantes pour les priver presque entièrement de globules blancs, il a mélangé le sérum sanguin de ces lapins à une culture liquide de streptocoques.

L'auteur ayantensemencé quelque temps après ce mélange dans du bouillon glucosé ; procède ensuite à des dilutions différentes. La même méthode étant appliquée au sérum de lapins normaux, non traités par le thorium X, il observa au bout de 24 heures d'étuve, que les streptocoques s'étaient développés avec plus de rapidité et d'intensité dans les milieux dont le sérum provenait des lapins traités par le thorium X. Ainsi l'absence de granulocytes favorise la pullulation des bactéries.

Des faits cliniques doivent être rapprochés des conclusions de cette expérience. On conçoit cependant qu'ils soient particulièrement rares. La notion que l'on peut avoir de l'état hématologique d'un malade, avant toute atteinte d'agranulocytose est dans la plupart des cas inconnue.

Pour quelques cas toutefois, sa signification n'est pas passée inaperçue. Le plus démonstratif de ces cas est celui de ROBERTS et KRACKE. Chez une malade présentant une leucopénie à 3.300 éléments, avec 10% de granulocytes, ces auteurs avaient pu noter deux ans auparavant une neutropénie importante. L'apparition des lésions ulcéro-nécrotiques et des autres symptômes d'agranulocytose a précédé de quelques jours seulement l'évolution fatale.

Peut-être faut-il rattacher à ces faits, certaines récidives d'agranulocytoses. En pareil cas, il s'agissait vraisemblablement d'hypogranulocytoses, ne comportant que des modifications hématologiques légères, à l'occasion desquelles la moelle osseuse aurait été lésée ? Qu'une influence diverse, toxique ou infectieuse, survienne ensuite sur ce sol de moindre résistance, ne provoquera-t-elle pas plus facilement une agranulocytose ?

Ainsi de l'ensemble de ces faits cliniques et expérimentaux il ressort que la diminution des granulocytes ou même leur absence joue le plus grand rôle dans la genèse de l'agranulocytose. Cette opinion semble actuellement généralement admise, ce qu'il reste à déterminer, c'est la part qui revient à l'infec-

tion microbienne dans la constitution de cette « inhibition myélopoïétique ». Un grand pas semble avoir été fait dans ce sens dans l'étude des agranulocytoses toxiques. Ce qui est vrai pour celles-ci l'est peut-être pour celles-là. A l'origine des agranulocytoses infectieuses, où le streptocoque a été décelé peut-on tenir cet agent microbien pour responsable d'une inhibition médullaire identique ? Avant d'aborder l'étude du rôle pathogénique du streptocoque, nous rappellerons rapidement quelles sont les fonctions physiologiques de la moelle et quelles sont les influences diverses qui contrôlent la leucogénèse. Puis nous examinerons dans quel sens le streptocoque peut agir sur l'ensemble de ces fonctions.

Les fonctions physiologiques de la moelle osseuse

Rappelons que les fonctions génératrices de la moelle osseuse s'exercent dans trois directions. Elles intéressent la formation des hématies, des granulocytes et des plaquettes. Ces trois fonctions hémato-poïétiques sont absolument différentes les unes des autres ; elles se font chacune individuellement et ne sont pas réversibles l'une à l'autre. Ce dernier point présente une grande importance, il explique que des influences pathologiques puissent atteindre électivement l'une quelconque de ces fonctions, sans léser en quoi que ce soit chacune des deux autres. Un exemple courant nous est donné par l'érythrémie

dans laquelle la fonction érythropoïétique est la seule atteinte dans le sens de l'exaltation.

A ces fonctions génératrices s'ajoutent des fonctions de répartition. Celles-ci dépendent de mécanismes régulateurs qui président à la sortie, hors de la moelle osseuse, des éléments élaborés. Pour que ceux-ci passent dans le sang périphérique, il est nécessaire que la fonction régulatrice de la moelle puisse s'exercer librement.

Nous verrons que cette fonction obéit à des stimulations diverses, mais nous insisterons auparavant sur le fait que des modifications sanguines importantes peuvent apparaître à l'examen du sang circulant, alors que cette fonction régulatrice a conservé toute son intégrité et qu'il ne s'agit pas non plus d'un trouble de l'hématopoïèse.

La moelle est restée productive comme en témoigne la présence sur un frottis de myélocytes en grand nombre et de polynucléaires. Et cependant, on note à un degré sensible ou plus marqué de la leucopénie. C'est le cas de la rougeole, de la grippe, et des fièvres typhoïde et paratyphoïde. Les leucocytes sont en nombre normal mais ils ne font que passer dans le sang périphérique et se rendent au niveau des différents foyers où ils s'accumulent, parce qu'ils doivent y jouer leur rôle phagocytaire.

Il faut donc savoir tenir compte de ce fait, et ne pas confondre cette leucopénie, dite de répartition avec celles que l'on observe lorsque la moelle osseuse s'est trouvée lésée. Dans ce cas, on peut voir diverses

éventualités. Ou bien la fonction régulatrice ne s'exerce plus que partiellement et lorsque surviendront une intoxication ou une infection, on ne constatera pas la leucocytose habituelle avec polynucléose. Ou bien le mécanisme régulateur est totalement inhibé et la moelle devenue inerte ne libère plus les éléments qu'elle élabore. A un degré de déficience plus accusé répond l'atteinte de l'une ou l'autre des fonctions hématopoïétiques. Il semble donc qu'il puisse y avoir, selon la gravité de l'inhibition médullaire, un certain nombre de formes leucopéniques. Encore faut-il tenir compte des altérations possibles des agents stimulateurs qui commandent ces fonctions.

Les influences diverses qui contrôlent la leucogénèse

Elles sont importantes et probablement nombreuses. Certaines sont bien connues, d'autres ne sont que pressenties. C'est à la rate que revient incontestablement le rôle le plus important. Toutefois son action ne s'exercerait qu'indirectement. DOAN et ZERFAS ont particulièrement étudié cette action dont le mécanisme se ferait à distance. La plupart des éléments qui se forment dans le tissu médullaire, qu'ils appartiennent à l'une ou l'autre des fonctions élaboratrices, sont détruits dans la pulpe rouge et résorbés. C'est à partir de ces déchets, ou produits de leucocytolyse que se forment des substances qui agissent puissamment sur la stimulation médullaire.

L'interdépendance des organes hématopoïétiques entre eux se trouve également confirmée par le rôle que jouent les amygdales dans l'exaltation de la myélopoïèse. L'amygdale, qui forme, détruit et élimine des lymphocytes à l'état normal, possède un double rôle. Pour DUSTIN et CAMBRELIN elle forme à partir des résidus lymphocytaires des substances capables d'agir directement sur la fonction granulocytopoïétique de la moelle. Elle fournirait également d'autres substances susceptibles de jouer un rôle immunisant. De ces deux fonctions de l'amygdale la première est la plus importante et la mieux établie. Elle contribue à enrichir le sang en polynucléaires par son action stimulatrice sur la myélopoïèse.

Les fonctions de la moelle osseuse ne sont pas seulement contrôlées par les autres organes hématopoïétiques ; elles se trouvent encore sous la dépendance des glandes endocrines. NÆGELI a bien étudié la corrélation fonctionnelle qui existe entre ces glandes et le système hématopoïétique et souligné qu'elle s'exerce uniquement sous l'influence des actions hormonales. Quoiqu'il en soit le corps thyroïde, le thymus et les glandes génitales doivent être considérés comme des agents stimulateurs de la myélopoïèse.

L'étroite dépendance des endocrines entre elles, et la fréquence des syndromes pluriglandulaires ne permettent pas toujours d'établir la part de ce qui revient à chacune de ces glandes, mais dans quelques cas où leur rôle s'exerçait isolément, on a pu reconnaître le sens dans lequel il se faisait. Dans une obser-

vation de FRIEDMANN, une insuffisance thyroïdienne survenant chez un agranulocytaire semble avoir précipité la marche de l'évolution, ce qui paraît bien confirmer l'importance de l'action hormonale de cette glande dans la stimulation de la moelle osseuse.

Enfin le système nerveux lui-même n'est pas sans intervenir sur l'équilibre hémoleucocytaire. Il assurerait le rôle d'élément régulateur dans la production et la répartition des éléments du sang. Les systèmes vagal et sympathique tiennent une place prépondérante dans ce mécanisme, comme l'ont démontré les recherches expérimentales et cliniques effectuées à ce propos.

Nous rappellerons à ce sujet, que certains syndromes neuro-anémiques possèdent des bases anatomo-pathologiques reconnues. Dans la maladie de Biermer, elles ont été individualisées sous la forme de petits foyers de dégénérescence et de sclérose, siégeant surtout sur les faisceaux blancs de l'axe encéphalo-médullaire et les cellules sensibles des ganglions rachidiens. Bien plus, on a parlé de centres nerveux régulateurs et ROSENOW les a localisés, après de nombreuses expériences, au niveau des corps striés, des couches optiques et des territoires sous-thalamiques. Ces centres seraient capables de modifier la leucopénie et d'agir sur la distribution des leucocytes et en particulier des polynucléaires neutrophiles.

Les fonctions élaboratrices et régulatrices de la moelle osseuse, apparaissent donc soumises à des influences très diverses. Parmi celles-ci les unes sont

nettement démontrées ; elles ont pour point de départ le système splénique et le système amygdalien, que forme l'anneau de WALDEYER. Les autres ont un rôle certain mais encore mal défini. Or, on est frappé de constater que les modifications physiologiques déterminées par les premières s'exercent le plus souvent par l'intermédiaire des produits de leucocytolyse. Nous avons vu comment ces substances tiraient leur origine de la destruction de certains éléments du sang ; cellules des différentes lignées pour les substances spléniques, lymphocytes pour les substances amygdaliennes. Que ces produits d'autolyse agissent sur la moelle osseuse en stimulant ses fonctions ne saurait leur enlever un certain caractère de toxicité, commun à tous ceux qui se forment par désintégration des matières organiques. Bien que le fait suivant ne soit pas encore démontré, il est probable qu'il existe, à l'opposé, parmi les influences qui interviennent dans la régulation de ces fonctions, une action de sens contraire exerçant sur elles un rôle frénateur.

Ceci n'a que la valeur d'une hypothèse, mais il est troublant de remarquer l'analogie qui paraît ainsi s'établir entre la sensibilité que manifeste la moelle osseuse vis-à-vis de ces substances toxiques (?) auto-gènes et les modifications pathologiques qu'elle montre au cours des agranulocytoses toxiques. On peut dès lors se demander si les agents microbiens, et en particulier le streptocoque, le plus souvent en cause, ne seraient pas capables eux aussi d'agir de

façon identique et de provoquer par des toxines un état d'inhibition ou même de destruction de la moelle osseuse.

**Les agents microbiens peuvent-ils modifier
les fonctions médullaires ?**

De nombreuses recherches ont été effectuées dans ce sens, et des résultats démonstratifs ont été acquis. Reprenant la théorie pathogénique primitive de SCHULTZ, qui faisait d'un virus neutropénique l'agent causal de l'agranulocytose, certains auteurs ont porté leur attention sur ces virus. Mais leurs expériences n'ont pas abouti à des conclusions, qu'ils aient injecté les bactéries elles-mêmes ou leurs toxines. D'autres expérimentateurs au contraire ont obtenu des résultats intéressants. Les plus importants sont ceux de WESTERVELT DENNIS.

Des cultures actives de quatre germes, staphylocoque doré, streptocoque hémolytique, streptococcus viridans et bacillus proteus, tous microbes isolés du sang d'un agranulocytaire, ont été soumises à 18 heures d'étuve et mises chacune isolément dans des sacs de collodion. Ces sacs, une fois introduits dans le péritoine de différents lapins, on pratique sur ceux-ci des examens de sang en série. WESTERVELT DENNIS a obtenu de cette façon des modifications hématologiques comparables au tableau de l'agranulocytose humaine. A partir de chacun de ces germes

s'est produite une granulocytopénie d'allure plus ou moins chronique, mais toujours mortelle, et l'auteur insiste tout particulièrement sur l'exceptionnelle virulence du streptococcus viridans qui détermine en quelques heures une leucopénie aiguë.

Des conclusions pathogéniques ont été retirées de ces expériences. Elles semblent se trouver confirmées par des faits cliniques, parmi lesquels un cas de LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD et FRUMUSAN apparaît riche d'enseignement. Il s'agit de deux malades atteints d'agranulocytose avec anémie aplastique et chez lesquels l'examen histologique de la moelle osseuse post-mortem a permis de découvrir de nombreux amas de streptocoques visibles à l'examen direct. Nous avons vu combien il convenait de suspecter la valeur des examens bactériologiques effectués post-mortem. Mais dans le cas présent les données fournies par cet examen présentent une signification indiscutable. En effet, les auteurs ont pu vérifier d'une part, que chez les sujets n'ayant pas présenté d'état septicémique, avant la mort, la moelle osseuse, prélevée à l'autopsie demeure stérile; et que d'autre part, dans 7 cas de septicémies mortelles, l'agent de la septicémie était décelé post-mortem dans la moelle osseuse, à tous coups par la culture, mais jamais à l'examen direct. La présence, dans les deux cas rapportés d'amas de streptocoques visibles à l'examen direct dans la moelle osseuse de deux malades atteints d'agranulocytose acquiert donc une valeur très particulière. Si les auteurs se défendent de conclure de

façon absolue au rôle étiologique du streptocoque dans la genèse de l'affection, ils considèrent cependant comme très vraisemblable que, dans certains cas un processus destructif de la moelle osseuse dû au streptocoque puisse être à l'origine des agranulocytoses.

On retrouve donc, aussi bien dans les faits expérimentaux que dans les exemples cliniques d'agranulocytoses infectieuses un certain degré d'inhibition myélopoïétique responsable des modifications hémalogiques. Ainsi l'agranulocytose se manifesterait comme un syndrome dont l'apparition serait liée à un état de « myélotoxicose », constamment renouvelée et due à une toxine médullotrope. Cette hypothèse pathogénique semble de plus en plus admise. Elle repose en effet sur le fait bien démontré de la sécrétion par certaines bactéries pyogènes, staphylocoque doré, streptococcus viridans, d'une toxine particulièrement nocive pour la moelle osseuse ; la leucocidine, qui agirait plus spécifiquement encore sur les granulocytes. Qu'une infection focale se produise et cette toxine se déverse constamment dans le courant circulatoire à partir de ce foyer. La moelle osseuse est lésée dans ses fonctions et plus électivement dans l'élaboration des éléments leuco-granuleux ; or nous avons vu, comme le prouve l'expérience de KLEEGER, que l'absence des granulocytes favorise la pullulation des bactéries. S'il est donc facile d'expliquer l'apparition d'infections secondaires à la faveur de cette granulocytopénie, il

demeure très difficile, en pratique de faire la part de ce qui revient dans la détermination du syndrome à l'un quelconque des germes microbiens que l'on aura pu déceler. Examinant le rôle attribué au streptocoque au cours des agranulocytoses, nous avons montré que l'on tendait actuellement à distinguer des septicémies terminales et des septicémies initiales, apparaissant avant toute modification hémalogique. C'est à propos de ces dernières avant tout que s'est posé le problème d'une étiologie streptococcique de l'agranulocytose. Nous avons vu, que les données cliniques actuellement acquises, ne permettaient pas de conclure affirmativement. Dans quelques cas cependant tout portait à croire que le streptocoque pouvait être considéré comme l'agent causal de la maladie. A propos des deux observations que nous venons de rappeler, LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD et FRUMUSAN se sont demandés si la pullulation exceptionnelle de ce microbe dans la moelle, en raison de l'action nocive qu'elle a exercée sur les tissus hématopoïétiques, n'a pas été la cause initiale de l'agranulocytose.

Chez une malade de BACALOGLU, G. et STELLA LITARCZEK on est également frappé par le rôle primordial, joué par le streptocoque. Après un début particulièrement brutal, s'installe presque d'emblée un état toxi-infectieux très marqué, avec température à 39°, 39°5 frissons, nausées, vomissements. On note un stertor respiratoire intense, et l'évolution se fait vers la mort en moins de 4 jours. Le diagnostic de

syndrome agranulocytaire suraigu a été posé sur la constatation à l'examen du sang des chiffres suivants :

800 leucocytes par millimètre cube.
Dont = 96 % de lymphocytes adultes,
3 % de monocytes,
1 % de cellules de Turck.

Si l'on considère d'une part la prédominance très nette du syndrome septicémique et le manque complet d'ulcérations visibles amygdalo-pharyngiennes, la présence exclusive d'autre part, sur toutes les sections d'organes, de nombreuses chaînettes de streptocoques, on doit convenir avec les auteurs que ce microbe paraît être de façon évidente, le « primum movens » du syndrome agranulocytaire. BACALOGLU et LITARCZEK insistent particulièrement sur la rapidité de l'évolution, qui présentait tous les caractères morbides d'une septicémie grave et sur la découverte de véritables cultures de streptocoques dans les différents organes examinés, notamment dans les surrénales, dans la rate, et au niveau des lésions pharyngo-laryngiennes expliquant le stertor respiratoire observé dès le début. Se basant sur l'ensemble de ces faits, les auteurs concluent qu'il paraît impossible de soutenir qu'il s'agit dans ce cas d'une pululation streptococcique consécutive à l'agranulocytose.

Parmi les syndromes agranulocytaires infectieux, l'extrême rareté de ceux dans lesquels le streptocoque mérite d'être considéré comme l'agent causal cons-

titue la majeure partie de l'intérêt qui s'y rattache. Il était donc logique à partir de ces données, rares mais précieuses, de tenter de résoudre le problème étiologique avec le secours de l'expérimentation.

CHAPITRE II

L'APPORT EXPÉRIMENTAL

I. — Rappel des tentatives d'inoculation

Depuis que l'on a soupçonné le streptocoque d'être l'agent étiologique de certaines agranulocytoses de nombreuses tentatives d'inoculation ont été pratiquées. Il s'agissait, en injectant des cultures de streptocoques, de reproduire la maladie chez des animaux de laboratoire. Parmi les expérimentateurs les uns se sont adressés à la voie intra-veineuse, les autres à la voie intra-péritonéale. Rappelons rapidement quels furent les résultats obtenus par les deux méthodes.

a) LES INOCULATIONS DE STREPTOCOQUES PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

Les premiers, CHIARI et REDLICH ont injecté, chez divers animaux (cobaye et lapin), des cultures liquides de streptocoques. Malgré l'emploi de doses massives ils n'ont jamais pu obtenir que la mort de ces ani-

maux sans aucune altération de la formule sanguine.

Il faut d'ailleurs noter, que ces auteurs se sont adressés à des microbes de laboratoire. L'expérience acquiert une valeur bien plus grande, si le streptocoque provient de l'hémoculture d'un agranulocytaire. C'est ce qui donne à la tentative de CHALIER, MARTIN et NAUSSAC une signification toute particulière.

Ayant isolé par hémoculture le streptocoque chez un malade atteint d'agranulocytose grave, ils ont injecté au lapin par voie intra-veineuse, un demi centimètre cube de cette culture vérifiée pure et repiquée 4 jours auparavant.

L'animal présentait avant l'inoculation la formule hématologique suivante :

Hématies	5.200.000
Leucocytes	22.000
Neutrophiles	36 %
Lymphocytes	52 %
Monocytes	12 %

Il n'y avait pas de polynucléaires éosinophiles. En 10 jours de temps, trois nouvelles inoculations ont été pratiquées, à des doses croissantes, la dernière étant de 2 centimètres cubes, de la même culture. L'étude des nombreux examens de sang effectués régulièrement, les uns le soir même de l'injection, les autres les jours intercalaires, n'a pas montré de modifications de la formule leucocytaire, compte tenu du chiffre normalement élevé chez le lapin des éléments

mononucléés. Seul le nombre des leucocytes a subi une chute progressive, dont le taux, qui avait atteint 5.200 et même 4.000 éléments, s'est maintenu bas.

On a pu noter également l'apparition transitoire de polynucléaires éosinophiles dans la porportion de 2 % Le nombre des hématies était de 5.100.000 au dernier examen, contrastant par sa stabilité, avec la diminution régulière, puis fixée de la leucocytose. Les auteurs en concluent qu'il ne s'agit pas d'agranulocytose et pensent qu'il faut interpréter les modifications leucocytaires obtenues, comme une leucopénie de répartition. « Tout se passe, disent-ils, comme si le lapin avait normalement plus de leucocytes libres qu'il n'en a besoin; ceux-ci s'accumulent dans les viscères profonds ou bien envahissent la circulation périphérique au gré des réactions vasomotrices dont le déclenchement est produit par un choc quelconque ou un réflexe. Lorsqu'une dose formidable de microbes est introduite dans le sang de l'animal, les leucocytes paraissent fixés autour de ces microbes dans les viscères qui les reçoivent et l'animal ne peut plus, même avec des réactions vasomotrices, mobiliser ces leucocytes en travail, qui cette fois ne sont plus en excès. »

A l'appui de cette théorie dont nous avons envisagé plus haut l'interprétation, ont concouru les résultats des examens histologiques. Alors que l'hémoculture post-mortem s'est montrée positive au streptocoque, l'étude des sections d'organes n'a pas décelé d'em-

bolie microbienne visible. Ainsi donc, la seule action du microbe sur les organes de l'hématopoïèse a provoqué une leucopénie mais pas une agranulocytose.

b) LES INOCULATIONS DE STREPTOCOQUES PAR VOIE
INTRA-PÉRITONÉALE

Déjà SCHULTZ avait inoculé dans le péritoine du lapin le sang total d'un agranulocytaire. Puis LIGHT et HARTMANN, inoculèrent de la même façon des souris avec un streptocoque obtenu par hémoculture. Leurs résultats ont été négatifs. Les animaux ont succombé rapidement, sans que le moindre trouble leucocytaire ait été observé. Depuis de nouvelles tentatives ont été menées. DAVID, ROBERTS et KRACKE, CHALIER, MARTIN et NAUSSAC ont procédé à l'injection intra-péritonéale de cultures de streptocoques sans plus grand succès. Dans l'expérience de ces derniers auteurs, le sujet était le cobaye et le streptocoque, provenant de l'hémoculture d'un agranulocytaire, était le même qui devait servir à inoculer par voie intra-veineuse, le lapin, dont nous venons de résumer l'observation. Chez le cobaye, différents examens de sang, effectués les 4 jours suivant l'inoculation, n'ont pas montré de modifications de la formule leucocytaire rappelant même de loin le syndrome agranulocytaire. De plus contrairement à la leucopénie obtenue, à partir du même microbe, chez le lapin, le taux de la leucocytose est resté invariable dans l'ensemble et les chiffres de

10.000 et de 16.000 leucocytes trouvés, à certains examens, — le taux initial étant de 5.800 — n'a probablement rien à voir, disent les auteurs, avec l'injection de microbes.

A côté de ces tentatives négatives, nous devons cependant rappeler l'expérience déjà citée de WESTERVELT DENNIS, qui a pu produire, à partir de quatre germes, isolés du sang d'un agranulocytaire, des modifications hématologiques comparables au tableau de l'agranulocytose humaine.

Des résultats de ces inoculations, aussi bien par voie intra-veineuse, que par injection intra-péritonéale, on ne peut donc conclure à rien de définitif. Si l'une ou l'autre a pu réaliser un tableau hématologique voisin de celui de la maladie, on est obligé de reconnaître qu'il est impossible dans la majorité des cas, d'affirmer que le streptocoque soit l'agent causal de l'agranulocytose. Et pourtant on ne peut pas nier non plus que, dans l'expression clinique de la maladie, on trouve un certain nombre de cas où, le streptocoque ayant été décelé, les phénomènes septiques apparaissent comme la cause et non comme la conséquence. L'étiologie streptococcique de l'agranulocytose semble donc encore pleine d'inconnues et les recherches, menées dans ce sens, ne sauraient être terminées.

II. — Contribution expérimentale

Si l'on admet d'une part avec SELLING et la plupart des auteurs, que l'agranulocytose résulte d'un trouble fonctionnel acquis de la régulation du système myéloïde, sorte de paralysie médullaire totale s'extériorisant seulement par la chute des leucocytes granuleux, sachant d'autre part que les différentes tentatives d'inoculations intra-veineuses et intrapéritonéales de streptocoques n'ont pas donné de résultats définitifs bien que celui-ci joue probablement un rôle de premier plan dans la genèse de l'affection, nous avons essayé de déterminer une agranulocytose en procédant à l'inoculation directe du streptocoque dans la moelle osseuse.

L'intérêt de cette nouvelle voie d'inoculation ne nous semble pas négligeable. L'essentiel des modifications hématologiques de l'agranulocytose prenant son origine dans la moelle osseuse, il ne peut paraître irrationnel d'agir directement sur elle. D'ailleurs ne voyons-nous pas le streptocoque dans certains exemples cliniques, en particulier dans le cas de LEMIERRE, manifester une affinité très spéciale pour le tissu médullaire ? Sa présence en véritables cultures semble indiquer un milieu particulièrement favorable, que nous avons tenté d'utiliser.

1. — LE STREPTOCOQUE INOCULÉ

N'ayant pu nous procurer une culture de streptocoques provenant du sang d'un agranulocytaire, nous avons dû nous adresser à des microbes obtenus à partir d'hémoculture ou d'ensemencement de pus de malades.

Le premier streptocoque utilisé (S^1) n'a pas présenté toute la virulence désirable. Isolé à l'état pur du pus d'un phlegmon, S^1 a été repiqué 4 jours avant l'inoculation sur gélose ascite et bouillon. Pour en apprécier la virulence, nous avons injecté $3/4$ de centimètre cube de cette culture sous la peau de l'oreille d'un lapin (L^1). 24 heures après, nous avons noté seulement, au niveau de l'injection, un petit nodule inflammatoire, qui devait donner issue le lendemain, à une petite quantité de pus crémeux et bien lié que nous avons examiné. L'examen direct a montré la présence d'assez nombreux diplocoques et cocci gardant le Gram, parfois disposés en chaînettes qui ont donné du streptocoque après 24 heures d'étuve sur gélose ascite et bouillon. Il s'agissait donc d'une culture de virulence très atténuée. D'ailleurs, cette culture de S^1 inoculée ensuite au même lapin, à la dose de 1 centimètre cube par voie intra-veineuse, n'a déterminé aucun trouble, aussi bien hématologique que septicémique. Avant toute inoculation la formule sanguine de cet animal était la suivante.

- Hémoglobine : 80 % soit en poids 11 gr. 2
- Hématies : 5.750.000.
- Valeur globulaire : 0,70.
- Leucocytes : 8.150 dont :
 - Polynucléaires neutrophiles 43 %
 - « éosinophiles 1,5 %
 - Mastzellen 1 %
 - Lymphocytes 37 %
 - Moyens mononucléaires..... 11,5 %
 - Monocytes 3,5 %
 - Leucoblastes 2,5 %

Les jours suivant l'injection intra-veineuse, l'état général demeurant parfaitement normal nous avons procédé cependant à une nouvelle numération globulaire qui n'a montré aucune modification. Quatre jours après l'inoculation nous avons en effet trouvé :

- Hémoglobine : 78 % soit en poids : 10,9 grs.
- Hématies : 5.700.000.
- Valeur globulaire : 0,67.
- Leucocytes : 8.700 dont :
 - Polynucléaires neutrophiles 31 %
 - « éosinophiles 3 %
 - Mastzellen 3 %
 - Lymphocytes 32 %
 - Moyens mononucléaires..... 23 %
 - Monocytes 5 %
 - Leucoblastes 3 %

L'absence de réactions hématologiques, et surtout de tout phénomène septicémique nous a donc fait rejeter l'utilisation de ce streptocoque S¹.

Le streptocoque (S²) auquel nous nous sommes adressés en second lieu provenait de l'hémoculture d'une septicémie particulièrement grave. Soigneusement isolé et ensemencé sur différents milieux, S²

a verdi les milieux au sang. Repiqué sur milieu de Marmorek (bouillon et sérum humain à parties égales) il a donné des cultures extrêmement abondantes. Enfin 1 centimètre cube de cette culture liquide injecté dans la veine marginale de l'oreille gauche d'un lapin (L²) a provoqué chez celui-ci en 24 heures un état grave, qui s'est extériorisé sous la forme d'un érysipèle de l'oreille droite, rapidement mortel. C'est ce streptocoque que nous avons utilisé.

II. — INOCULATIONS

A) Le premier lapin (L³) sur lequel nous avons tenté l'inoculation du streptocoque S² directement dans la moelle osseuse est un animal de 1 kg. 800 dont la formule hématologique s'établit ainsi :

— Hémoglobine : 90 % soit en poids 12 grs 6.	
— Hématies : 5.500.000.	
— Valeur globulaire : 0,81.	
— Leucocytes : 7.500 dont :	
— Polynucléaires neutrophiles	36,5 %
« éosinophiles	1 %
— Mastzellen	6,5 %
— Lymphocytes	45 —
— Moyens mononucléaires.....	7 —
— Monocytes	3 —
— Leucoblastes	1 —

Après anesthésie de l'animal, obtenue progressivement en 55 minutes, par injection intra-péritonéale de 1 gr. 75 d'uréthane en solution aqueuse à 50 %, la région antérieure de la cuisse droite est rasée et iodée ;

une courte incision des téguments permet d'aborder le fémur dont la partie diaphysaire est facilement mise à nu en réclinant de part et d'autre les masses musculaires antéro-externes. A l'aide d'un perforateur nous pratiquons alors une légère trépanation d'un diamètre de 3 millimètres environ, qui nous permet d'effectuer un frottis de la moelle osseuse dont voici les éléments :

Polynucléaires neutrophiles.....	49	%
Polynucléaires éosinophiles.....	0,8	—
Mastzellen	2,2	—
Lymphocytes	25	—
Moyens mononucléaires	6	—
Monocytes.	5	—
Leucoblastes	1	—
Myélocytes neutrophiles	6	—
Méta-myélocytes neutrophiles	1,2	—
Myélocytes éosinophiles	0,4	—
Cellules indifférenciées	3,4	—

Avec une proportion de 9 normoblastes et 1 de mégalo-blaste pour 100 leucocytes.

A travers l'orifice de trépanation nous injectons ensuite 1/2 centimètre cube de culture de S^2 sur milieu de Marmorek, repiquée 4 jours auparavant. Cette injection est faite lentement, en surface, en évitant de blesser la moelle osseuse ; quelques instants de compression légère sont nécessaires pour que l'absorption se fasse complètement, sinon le liquide a tendance à refluer au dehors.

Les masses musculaires reviennent d'elles-mêmes s'appliquer au-dessus de l'opercule osseux qu'elles obturent parfaitement un pansement solidement fixé

les maintient en place et l'animal est étendu sur le côté opposé. On veille à le maintenir dans des conditions thermiques favorables.

L'intervention n'a pas demandé plus de 15 minutes, L'anesthésie se prolonge pendant 1 heure et 1/2. Puis la motilité réapparaît partiellement. L'animal reste très abattu. Le lendemain, l'état général est mauvais comme en témoignent l'aspect des yeux et du poil, le ballonnement du ventre, la diarrhée profuse, les extrémités refroidies.

Nous pratiquons une numération globulaire, avec de grandes difficultés. Le sang semble présenter une hypercoagulabilité considérable de l'ordre de 30 secondes à une minute. Cependant nous pouvons en obtenir suffisamment pour permettre un examen qui donne les résultats suivants :

— Hémoglobine : 81 % soit en poids 11 gr. 3.

— Leucocytes : 5.250 dont :

— Polynucléaires neutrophiles	44	%
— « éosinophiles	1	—
— Mastzellen	2	—
— Lymphocytes	37	—
— Moyens mononucléaires.....	7,5	—
— Monocytes	5,2	—
— Leucoblastes	3,3	—

L'animal a succombé dans la nuit soit 30 heures environ après l'inoculation. La plaie opératoire présentait encore le lendemain un aspect satisfaisant. Un prélèvement effectué au niveau de cette plaie a permis de retrouver quelques fragments de chaînettes de streptocques, sans aucun germe associé.

N'ayant pu procéder à l'autopsie immédiate de l'animal, nous n'avons pas pratiqué d'autres examens cyto-bactériologiques, (en particulier de frottis de la moelle osseuse).

B) Le second lapin (L⁴) auquel nous avons injecté une culture de S² directement dans la moelle osseuse présente la formule hématologique suivante :

— Hémoglobine 88 % soit en poids : 12 gr. 4.	
— Hématies : 4.900.000.	
— Valeur globulaire : 0,89.	
Leucocytes : 7.460 dont :	
— Polynucléaires neutrophiles	34 %
— « éosinophiles	0,3 —
— Mastzellen —	4,7 —
— Lymphocytes —	53 —
— Moyens mononucléaires.....	3 —
— Monocytes	4 —
— Leucoblastes	1 —

La dose d'anesthésique administrée par voie intrapéritonéale est de : 1,50 gr. d'uréthane, pour un animal pesant 1 kg. 950. La narcose débute 3 minutes après l'injection et se complète en 35 minutes. La technique de l'inoculation est identique à celle que nous avons décrite pour L³. Avant l'inoculation, nous procédons à un étalement de moelle osseuse qui donne les chiffres suivants :

— Polynucléaires neutrophiles	43 %
» éosinophiles.....	2,5 —
— Mastzellen	1,6 —
— Lymphocytes	24 —
— Moyens mononucléaires.....	7 —
— Monocytes	6,2 —
— Myélocytes neutrophiles	9,5 —

— Leucoblastes	2,2 —
— Métamyélocytes neutrophiles	1 —
— Myélocytes éosinophiles.....	1 —
— Cellules indifférenciées	2 —

Il y a 8 normoblastes et 3 mégaloblastes pour 100 leucocytes.

A l'union des parties épiphysaire et diaphysaire du fémur droit, nous injectons ensuite dans, la moelle 1/2 centimètre cube de culture liquide de S², repiquée sur milieu de Marmorek, 5 jours auparavant. Les soins post-opératoires sont les mêmes que pour L³. Deux heures et demie après l'intervention l'état général est satisfaisant. Le lendemain, on note une diarrhée légère, mais l'animal s'alimente volontiers. Nous pratiquons un examen de sang, aussi difficile que chez L³. Le sang, que l'on obtient en très petite quantité, se coagule très rapidement. Nous n'avons pu effectuer que la numération des leucocytes et la formule leucocytaire. Il y a 2350 leucocytes dont :

— Polynucléaires neutrophiles	30	%
» éosinophiles	2,4	—
— Mastzellen	5,2	—
— Lymphocytes	40	—
— Moyens mononucléaires.....	10,4	—
— Monocytes	12	—
— Leucoblastes	0	—

L'animal a succombé dans la matinée du surlendemain soit 38 heures après l'inoculation. Des prélèvements post mortem ont été aussitôt effectués. Le sang du cœur prélevé aseptiquement par ponction et

ensemencé sur bouillon a donné en 18 heures des cultures de streptocoques.

A partir de la moelle du fémur gauche, c'est-à-dire du côté opposé à l'inoculation, nous avons également obtenu des cultures pures de streptocoques dans le même laps de temps ; un frottis de cette moelle osseuse nous a donné les éléments suivants :

— Polynucléaires neutrophiles	20	%
» éosinophiles	0,5	—
— Mastzellen	3,5	—
— Lymphocytes	32	—
— Moyens mononucléaires.....	9	—
— Monocytes	13	—
— Leucoblastes.	1,5	—
— Myélocytes neutrophiles.....	16,5	—
— Métamyélocytes neutrophiles	1	—
— Cellules indifférenciées	3	—

La proportion des normoblastes et des mégalo-
blastes était respectivement de 1 et 2 pour 100 leuco-
cytes.

CONCLUSIONS

L'interprétation des résultats obtenus n'est pas aussi facile qu'il peut le paraître. Nous allons tenter d'en apprécier la valeur en examinant séparément la part qui revient au syndrome-septicémie et au syndrome-agranulocytose. Si cette division a l'inconvénient d'isoler deux ordres de symptômes étroitement unis cliniquement, elle présente du moins l'avantage de mieux les individualiser et cette distinction trop schématique peut-être, s'accorde également mieux avec les données expérimentales.

a) *Le syndrome-septicémie.*

A la suite des deux tentatives d'inoculation intramédullaire, auxquelles nous avons procédé, il est indéniable que le facteur septicémique se soit manifesté avec une violence exceptionnelle. Pour L³ et L⁴ les doses de culture liquide de S² n'ont pas dépassé 1/2 cc. et la mort a suivi l'inoculation, dans un temps maximum de 38 heures. S'il est relativement difficile de noter chez le lapin les signes et l'évolution cliniques de la septicémie, il est aisé de pratiquer les examens de laboratoire capables de mettre en évidence le

syndrome. Dans les deux cas, sitôt après l'inoculation, des symptômes identiques ont été observés : abattement progressif, aspect très spécial du poil et de l'œil, hypothermie sensible malgré les précautions prises pour maintenir une température post-opératoire favorable.

Ces manifestations ne peuvent être mises sur le compte du shock opératoire, dont l'importance est négligeable. On ne peut pas non plus les attribuer à une intoxication par l'uréthane. Ce corps organique azoté, éther de l'acide carbamique, est l'anesthésique le plus couramment employé chez le lapin, qui ne tolère pas le chloralose. L'uréthane doit être injecté par voie intra-péritonéale à la dose de 1 gramme par kilo d'animal. Les doses employées chez L³ et L⁴ ont été respectivement de 1 gr. 75 et 1 gr. 50 pour des lapins ne dépassant pas 2 kilogrammes. Notons d'ailleurs, que l'uréthane n'est pas une substance toxique et que la marge entre la dose anesthésique et la dose toxique minime est pratiquement très grande. Il semble que la sensibilité individuelle joue également un certain rôle. Chez L³ la quantité d'uréthane injectée a d'abord été de 1 gr. 50. Cinquante minutes après cette première injection, l'animal ne présentant qu'un certain degré de torpeur, nous avons complété par une nouvelle injection de 0 gr. 25 qui a déterminé la narcose complète en 5 minutes. Or, il s'agissait d'un animal de poids inférieur à L⁴ chez lequel nous avons obtenu une anesthésie beaucoup plus rapide (35 minutes) pour une dose moindre (1 gr. 50 en une seule

fois). Un autre lapin, servant de témoin, et ne pesant que 1 kg. 700, a reçu 2 gr. 50 d'uréthane. L'anesthésie obtenue en 45 minutes a duré deux heures et demie. L'animal a été utilisé 6 jours après pour d'autres fins.

Il ne peut donc s'agir d'intoxication par l'uréthane pour L³ et L⁴. La mort semblait provenir d'un processus très actif de septicémie. Des examens de laboratoire nous ont permis de conclure dans ce sens. L³ ayant succombé pendant la nuit nous n'avons pu pratiquer sur cet animal des examens post-mortem immédiats, présentant quelque valeur. Mais sur L⁴ nous avons pu effectuer aussitôt après la mort une ponction aseptique du cœur ; le sang prélevé etensemencé a donné, en 18 heures, des cultures abondantes de streptocoques : quelques gouttes de sang recueillies de la même façon dans la moelle osseuse du fémur non trépané ont également donné dans le même temps des cultures pures de streptocoques.

La diffusion microbienne a donc été particulièrement rapide et la mort des deux animaux ne nous semble pas dûe à une autre cause que la streptococcémie.

b) *Le syndrome-agranulocytose.*

L'examen comparatif des formules hématologiques et des frottis de moelle osseuse, avant et après l'inoculation de L³ et L⁴, ne nous permet, pour le moment, de fournir les conclusions désirables. Sans doute

avons-nous obtenu dans les deux cas un certain degré de leucopénie. Chez L³ le chiffre des leucocytes est tombé de 7.500 à 5.250 par millimètre cube et chez L⁴ de 7.460 à 2.350. Ces résultats sont comparables à ceux qu'à pu déterminer l'inoculation intraveineuse de streptocoques chez le lapin, et doivent être mis sur le compte de l'action microbienne. Mais c'est là l'unique modification hématologique obtenue. La formule leucocytaire, aussi bien chez L³ que L⁴ n'a subi aucun changement, et l'on ne peut même pas parler d'hypogranulocytose.

Cette absence de réaction granulopénique que l'on note également sur le frottis de moelle osseuse post-mortem de L⁴ nous semble dûe à un ensemble de circonstances sur lesquelles on pourrait influencer plus favorablement. Il est permis de supposer que, si les manifestations hématologiques agranulocytaires ne sont pas apparues, c'est que l'évolution septicémique particulièrement rapide ne leur a pas laissé le temps nécessaire pour se produire. Ce qu'il faudrait donc, c'est prolonger le plus longtemps possible la durée de l'évolution, en évitant une septicémie trop brutale. Dans ce but, deux moyens nous paraissent pouvoir être employés.

D'une part l'utilisation de doses moindres de cultures liquides de streptocoques, d'autre part l'injection des seules toxines, obtenues par filtrat de ces cultures. Ainsi des inoculations successives pourraient être répétées, au besoin à des doses croissantes, sur le même animal, chez lequel, au cours d'une infection

moins rapide, on suivrait plus complètement l'évolution hématologique.

Si nous ne pouvons donc actuellement apporter des conclusions définitives, nous croyons cependant que l'inoculation directe de la moelle osseuse par le streptocoque ou ses toxines est capable de donner des résultats plus précis dans l'étude étiologique de l'agranulocytose et nous poursuivons nos travaux dans ce sens.

Vu :

Vu :

Le Doyen, Le Président de la thèse,

G. ROUSSY.

LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BACAŁOĞLU (C.), LITARCZEK (G.) et LITARCZEK (S.). — Stréptococcie et syndrome agranulocytaire type Schultz (*Le Sang*, n° 4, 1932, t. 6).
2. BLECHMANN (G.) BOHU (A.). — De l'agranulocytose chez l'enfant (*Médecine*, 15 : 654-658, août 1934).
3. BOCK (H.-E.). — Pathogénie de l'agranulocytose type Schultz et d'autres états leucopéniques (*Zentralblatt für innere Medizin*, t. 56, n° 13 et 14, 30 mars et 16 avril 1935, p. 282-303 et 321-337).
5. BRAILLON (Jean). — *Les Agranulocytoses de l'aurothérapie*. Thèse de Paris 1935 (Le François).
5. BRANDFORD MORGAN. — Septicémie consécutive à une tonsillectomie (*British méd. journal of the médical sciences*, t. 188, n° 5, nov. 1934, p. 624-638).
6. CASAUBON (A), PINTOS (C.-M.). — Sobre un caso de septicemia con agranulocitosis secundaria (*Arch. argent. de Pediat.*, 4 : 784-788, nov. 1933).
7. CHALIER et NAUSSAC (H.). — Angine agranulocytaire avec streptococcémie (Sté médicale des Hôp. de Lyon, séance du 31 mai 1932, *Lyon médical* n° 35, 18 septembre 1932).
8. CHALIER. MARTIN (J.-F.) et NAUSSAC (H.). — Sur l'Agranulocytose : 1^{er} mémoire, étude clinique et thérapeutique (*Le Sang*, t. 6, p. 962-999). 2^e mémoire, étude anatomique expérimentale et pathogénique (*Le Sang*, t. VII, n° 1, 1933, p. 11-55).
9. COHEN (E.). — Sur la classification de l'agranulocytose. Formes plastiques et aplastiques. La panmyélose plastique. (*Le Sang*, n° 9, 1933).

10. COLARIZI (A.). — Contributo allo studio dell' agranulocitosi (*Haematologica*, vol. XVI, fase. II, Archivio, p. 195-215, 1935).
11. CORELLI (F.). — Eziologia e terapia delle agranulocitosi (*Haematologica*, Archivio XV, VIII, 665-696, 1934).
12. DUMITRESCU, MANTE et TOSILESCU. — Angine granulocytopenique se terminant par aleucie hémorragique (*Revista Stiintelor Medicale*, n° 6, p. 1628, 1924).
13. FRIED et DAMESHEK. — Agranulocytose expérimentale, infection des lapins par « Salmonella sui pestifer » par voiecirculatoire (*Arch. of Internal. Medicine*, XLIX, 94, 1^{er} janv. 1932).
14. FROLA (E.). — Sub tropismo elettivo degli Streptocochi. Streptococco endotheliosico (*Minerva Medica*, a XXIV, vol. II, 49 XIII, 8 décembre 1933).
15. HARKINS (H.). — Granulopénie et angine agranulocytique (*J. Am. Méd. Ass.*, 1^{er} octobre 1932).
16. HARTFALL (S.-J.). — Monocytose et agranulopénie dans l'angine de Vincent. (*The Lancet*, n° 5769, 24 mars 1934).
17. HARVEN (de) et FALLAS. — Contribution à l'étude de la septicémie streptococcique d'origine amygdalienne et traitée par le sérum de Vincent (*Soc. clinique des Hôp. de Bruxelles*, 11 mai 1935).
18. JEDLICKA (Vladimir). — Septicémies à formule sanguine anormale (*Le Sang*, 2, 1, 10, 1928).
19. KRACKE (R.). — Production expérimentale de l'agranulocytose (*Am. J. Clin. Path.*, 11 janvier 1932).
20. LEFEBVRE (Gérard). — Syndrome agranulocytaire à streptocoque hémolytique (*Soc. de Médecine du Nord*, novembre 1935).
21. LEMIERRE (A), LAPORTE (A.), BROCARD (H.), FRUMUSAN (P.). Pullulation streptococcique dans la moelle osseuse dans deux cas d'agranulocytose avec anémie (*Bulletins et mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 21 juin 1935, n° 22, 1^{er} juillet 1935, et *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 14 juin 1935).
22. LOOK. — Recherches sur les phénomènes de protéolyse et d'arrêt dans l'agranulocytose et les leucémies (p. 559) *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, t. 178, n° 5, 9 mars 1936).
23. MADISON (F.), et SQUIER (Th.). — L'étiologie de la granulopénie primitive (*J. Am. Med. Ass.*, 10 mars 1934).
24. NICOLLE (P.). — Évolution de l'anémie et des autres modifica

- tions hématologiques au cours de l'infection expérimentale du lapin par « *Trypanosoma congolense* » (*Soc. de Path. Exotique*, 13 mars 1935).
25. PIERRET (R.), BOURNOVILLE (P.-J.) et CARON (A.). — Syndrome agranulocytaire chez un enfant de 6 ans. Hémoculture à plusieurs reprises fortement positives au bacille pyocyanique (*Soc. de Méd. du Nord*, novembre 1935).
26. PLICHET (A.). — Données nouvelles sur l'étiologie et la thérapeutique de l'agranulocytose. (*Presse Médicale*, n° 51, 26 juin 1935).
27. SHAW (F.-W.). — Granulocytopenia due to streptococcus viridans. Report of case (*Virginia M. Montly*, 59 : 173-174 ; juin 1932).
28. SIEGMUND. — Zur Pathologie der Kronischen Strepto Kokken-sepsis (*Münch med. Woch.*, 16, 1925).
29. TISON (P.). — Agranulocytose primitive (*Soc. de Méd. du Nord*, novembre 1935).
30. WESTERVELT (E. Dennis Ph-D.). — Granulopénie expérimentale due à des toxines bactériennes élaborées in vivo (*The Journal of exp. medic.*, 1^{er} juin 1933).
31. ZIA (L.-S.) et FORKNER (C.-E.) (Pékin). — Syndrome d'agranulocytose aiguë complicant le kala-azar (*The american Journal of the medical science*, t. 188, n° 5, novembre 1934, p. 624-638).

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 15-6-1937.

